

PCT

世界知的所有権機関
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類7 A61K 47/36, 47/10, 47/26, 9/20	A1	(11) 国際公開番号 WO00/47233 (43) 国際公開日 2000年8月17日(17.08.00)
(21) 国際出願番号 PCT/JP00/00806 (22) 国際出願日 2000年2月14日(14.02.00) (30) 優先権データ 特願平11/35429 1999年2月15日(15.02.99) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 住友製薬株式会社 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS CO., LTD.) 〒541-8510 大阪府大阪市中央区道修町2丁目2-8 Osaka, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 西井宏行(NISHII, Hiroyuki)[JP/JP] 〒569-1029 大阪府高槻市安岡寺町4丁目51-11 Osaka, (JP) 小林浩久(KOBAYASHI, Hirohisa)[JP/JP] 〒567-0824 大阪府茨木市中津町12-10 Osaka, (JP) 音田和也(OTODA, Kazuya)[JP/JP] 〒665-0877 兵庫県宝塚市中山桜台5丁目1-10 Hyogo, (JP)		(74) 代理人 中村敏夫(MAKAMURA, Toshio) 〒554-0022 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1-98 住友製薬株式会社 知的財産部内 Osaka, (JP) (81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) 添付公開書類 国際調査報告書
(54) Title: TABLETS QUICKLY DISINTEGRATED IN THE ORAL CAVITY (54) 発明の名称 口腔内で速やかに崩壊する錠剤 (57) Abstract Tablets showing quick disintegration properties and a good feel in using in the oral cavity and yet having adequate strength as not broken during distribution. Tablets containing starch, a water soluble filler and a drug ingredient and being substantially free from binders other than starch.		

(57)要約

口腔内において速やかな崩壊性と良好な服用感を示し、かつ流通過程で崩れない適度な強度を有する錠剤を提供する。

デンプン、水溶性賦形剤及び薬効成分を含有し、かつ実質的にデンプン以外の結合剤を含有しない錠剤。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AG	アンティグア・バーブーダ	DZ	アルジェリア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AL	アルバニア	EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AU	オーストラリア	FR	フランス	LS	レソト	SK	スロヴァキア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BE	ベルギー	GE	グルジア	MA	モロッコ	TD	チャード
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BJ	ベナン	CN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BR	ブラジル	CR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR	トルコ
BY	ベラルーシ	GW	ギニア・ビサオ		共和国	TT	トリニダード・トバゴ
CA	カナダ	HR	クロアチア	ML	マリ	TZ	タンザニア
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CH	スイス	IE	アイルランド	MW	マラウイ	US	米国
CI	コートジボアール	IL	イスラエル	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CM	カメルーン	IN	インド	MZ	モザンビーク	VN	ヴェトナム
CN	中国	IS	アイスランド	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラヴィア
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NL	オランダ	ZA	南アフリカ共和国
CU	キューバ	JP	日本	NO	ノールウェー	ZW	ジンバブエ
CY	キプロス	KE	ケニア	NZ	ニュー・ジーランド		
CZ	チェッコ	KG	キルギスタン	PL	ポーランド		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク	KR	韓国	RO	ルーマニア		

明 細 書

口腔内で速やかに崩壊する錠剤

5 技術分野

本発明は、口腔内で少量の水又は水なしでも速い崩壊性或いは溶解性を有する速崩壊性錠剤に関する。

背景技術

- 10 従来より、種々の経口用の医薬品剤形が知られているが、患者の飲み易さを考慮した剤形は少なく、特に薬剤の服用に問題の多い高齢者、小児及び重症患者に適した剤形が望まれている。例えば、錠剤やカプセル剤は、その定用量性又は物理化学的安定性、さらには製造コスト面から最も汎用されてきた剤形であるが、一方で飲み込みにくい、喉につかえる等の理由から服用を嫌がる患者も多い。散剤、顆粒剤では口腔内に残留し、
- 15 嚥下しにくく、口中に不快感が残る。シロップ剤等の液剤は、高齢者や小児に適した剤形とされてきたが、計量による服用は、高齢者、小児及び重症患者には困難さを伴うし、正しい量の服用は期待できない。また、物理化学的な安定性にも問題を残していた。

- 最近、錠剤やカプセル剤の有する定用量性や物理化学的安定性を保持し、かつシロップ剤のような飲み込み易さとを併せ持つ剤形として、口腔内で速やかに崩壊する製剤に
- 20 関する技術が多く開示されている（特開平 9－3 0 9 8 2 1、特開平 9－3 0 9 8 2 2、WO 9 3／1 2 7 6 9、特表平 7－5 0 1 8 2 9）。

- しかし、上記技術は、比較的多量の水を使用するため薬物の安定性に問題があったり、製剤の適度な強度を有しておらず、流通過程において損傷する可能性がある。その上、実際の取り扱いに困難さを有しているか、または製造方法が複雑で、特別な装置を必要
- 25 とするものであった。また、比較的汎用性のある技術として特開平 1 0－1 8 2 4 3 6、特開平 9－7 1 5 2 3 等が挙げられるが、いずれも口腔内での速やかな崩壊性を示すには、さらに検討の余地があった。

発明の開示

本発明の目的は、特殊な製剤技術を必要とせず一般的な設備で容易に製造可能であり、口腔内において速やかな崩壊性と良好な服用感を示し、かつ流通過程で崩れない適度な強度を有する錠剤を提供することにある。

- 5 本発明者らは、かかる目的を達成するために鋭意検討を行った結果、添加剤としてデンプン及び水溶性賦形剤を組み合わせることで、従来の圧縮成形機では調製が困難と考えられていた口腔内で1分以内に崩壊し、かつ実用的な硬度を有する錠剤が得られることを見だし、本発明を完成するに至った。特に、デンプンの配合による効果は、一般に使用される低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシエチルセルロースカ
10 ルシウム、クロスボビドン等の崩壊剤を配合した場合と比べ、崩壊性及び服用感の面で優れており、このことは従来公知の情報からは予想できない驚くべき結果であった。

すなわち、本発明は以下に挙げる錠剤に関する。

[1] デンプン、水溶性賦形剤及び薬効成分を含有し、かつ実質的にデンプン以外の結合剤を含有しないことを特徴とする錠剤。

- 15 [2] デンプンがトウモロコシデンプン、バレイショデンプン、コムギデンプン及び玉米デンプンから選ばれる1種以上である前記[1]記載の錠剤。

[3] 水溶性賦形剤がマンニトール及び乳糖から選ばれる1種以上である前記[1]～[2]のいずれかに記載の錠剤。

[4] 水溶性賦形剤がマンニトールである前記[1]～[3]のいずれかに記載の錠剤。

- 20 [5] デンプン及び水溶性賦形剤の合計量の製剤中含量が50%以上である前記[1]～[4]のいずれかに記載の錠剤。

[6] 薬効成分の製剤中含量が50%以下である前記[1]～[5]のいずれかに記載の錠剤。

- 25 [7] デンプン及び水溶性賦形剤の合計量に対するデンプンの配合量が5%以上である前記[1]～[6]のいずれかに記載の錠剤。

[8] デンプン及び水溶性賦形剤の合計量に対するデンプンの配合量が5～50%である前記[1]～[7]のいずれかに記載の錠剤。

本発明で使用されるデンプンとしては、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、コムギデンプン、コメデンプン等の医薬品に使用可能なデンプンが挙げられる。水溶性賦形剤としては、特に限定はされないが服用の際良好な甘味を有する糖アルコール又は糖類が挙げられ、好ましくはマンニトールまたは乳糖が挙げられ、特に好ましくはマンニトールが挙げられる。

薬効成分としては、経口投与を目的とするものであれば特に限定されないが、例えば利用価値の高い薬剤として、インドメタシン、イブプロフェン、ケトプロフェン、アセトアミノフェン、アスピリン、イソプロピルアンチピリン等の解熱消炎剤、塩酸ジフェニルピラリン、マレイン酸クロルフェニラミン、シメチジン、塩酸イソチベンジル等の抗ヒスタミン剤、塩酸フェニレフリン、塩酸プロカインアミド、硫酸キニジン、硝酸イソソルビド等の循環器用剤、ベシル酸アムロジピン、塩酸アロチノロール等の高血圧用剤、スルピリド、ジアゼパム、バルプロ酸、炭酸リチウム、クエン酸タンドスピロン等の精神安定剤、セファレキシン、アンピシリン等の抗生物質、インスリン、バソプレッシン、インターフェロン、インターロイキン2、ウロキナーゼ、もしくはヒト成長ホルモン等の種々の成長因子などのペプチドまたはタンパク、その他テオフィリン、カフェイン、クエン酸カルベタペンタン、塩酸フェニルプロパノールアミン、エチドロン酸二ナトリウム、塩酸セチリジン、ドロキシドパ等の薬物が挙げられる。

本発明の錠剤は実質的にデンプン以外の結合剤を含有しないが、これはデンプン以外の結合剤は、本質的に口腔内で1分以内に崩壊する錠剤を得るという本発明の効果を減じる方向に働くためである。本発明において実質的に含有しないデンプン以外の結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、寒天、ゼラチン等が挙げられる。また、実質的には、本発明の効果に影響を与えない量であればこれら結合剤の配合を許容することを意味する。

本発明製剤においては、上記成分以外に製剤分野において通常使用される無毒性かつ不活性な添加剤を添加することもできる。これらの添加剤としては、実質的に本発明の効果に影響を与えず、一般に医薬品添加剤として添加されるものが挙げられる。例えば、

キシリトール、ソルビトール、トレハロース、ブドウ糖、白糖、タルク、カオリン、リン酸水素カルシウム、硫酸カルシウム、炭酸カルシウム、結晶セルロース等の賦形剤、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、軽質無水ケイ酸等の滑沢剤、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシメチルセルロース等の崩壊剤、その他矯味・矯臭剤、防腐剤、安定化剤、帯電防止剤、発泡剤、着色剤等が挙げられる。

特に、滑沢剤は本発明の錠剤を製造する際に使用されるが、中でもステアリン酸マグネシウム及びフマル酸ステアリルナトリウムが好適である。

また、アスパルテーム、サッカリンナトリウム、ステビア等の高甘味度人工甘味料やペパーミント、スペアミント、メントール、レモン、オレンジ、グレープフルーツ、パイン、フルーツ、ヨーグルト等の着香剤・香料を配合することもでき、その場合は、より好ましい服用感が得られる場合がある。

デンプン、水溶性賦形剤及び薬効成分の平均粒子径は特に限定はされないが、水溶性賦形剤については好ましくは $10 \sim 500 \mu\text{m}$ 、更に好ましくは $30 \sim 200 \mu\text{m}$ の範囲が挙げられる。粒子径が大きすぎると圧縮成形性が悪く、錠剤の強度が低くなる傾向にあり、逆に粒子径が小さすぎると圧縮成形性は向上するものの崩壊性が著しく低下する。

デンプン及び水溶性賦形剤の合計量の製剤中含量は、好ましくは50%以上であり、より好ましくは70%以上である。

活性成分の配合量は、活性成分の種類により異なるが、通常錠剤中50%以下であり、好ましくは30%以下、更に好ましくは10%以下である。

デンプン及び水溶性賦形剤の合計量に対するデンプンの配合量は、5%以上であり、好ましくは5～50%、更に好ましくは5～30%である。

本発明の錠剤の製造方法は特に限定されないが、以下の方法により製造することが出来る。

デンプン、水溶性賦形剤及び薬効成分を混合し、その後圧縮成形することで錠剤を得ることが出来る。使用する各成分が凝集性であったり、結晶が大きなものである等薬効

成分の含量均一性を阻害する可能性がある場合は、各成分を混合前又は混合後に粉碎等の手法を利用して、含量均一性を保証できる粒子径に整えることが望ましい。また、必要に応じて混合物を造粒した後、圧縮成型しても良い。

- 錠剤の成形方法については、特に限定されないが、ロータリー式打錠機、単発打錠機
5 または油圧プレス機等を用いた圧縮成形法が用いられる。圧縮成形圧力は、錠剤に十分な強度を与える程度であれば特に限定されないが、50 kg 以上の圧力が好ましい。

本発明で得られる錠剤の形状は、特に限定されず、円形錠、円形R錠、円形すみ角錠や各種異形錠等いずれの形状でもよく、また分割錠としても良い。

- 以下、実施例をあげて本発明を更に詳しく説明するが、本発明を限定するものではない。
10

実施例 1

	クエン酸タンドスピロン	5	mg
	D-マンニトール	103	mg
15	トウモロコシデンブ	11	mg
	ステアリン酸マグネシウム	1	mg

上記成分を混合した後、油圧式プレス機（理研製）を用いて50 kg f の圧力で圧縮し、直径7 mm、重量120 mg の錠剤を得た。

20 実施例 2

	クエン酸タンドスピロン	5	mg
	D-マンニトール	90	mg
	トウモロコシデンブ	24	mg
	ステアリン酸マグネシウム	1	mg

- 25 上記成分を混合した後、油圧式プレス機（理研製）を用いて50 kg f の圧力で圧縮し、直径7 mm、重量120 mg の錠剤を得た。

実施例 3

	クエン酸タンドスピロン	10	mg
	乳糖	150	mg
	コムギデンプン	37	mg
5	フマル酸ステアリルナトリウム	3	mg

上記成分を混合した後、油圧式プレス機（理研製）を用いて50kgfの圧力で圧縮し、直径8mm、重量200mgの錠剤を得た。

実施例 4

10	塩酸アロチノロール	5	mg
	D-マンニトール	101.9	mg
	トウモロコシデンプン	11	mg
	アスパルテーム	1	mg
	香料	0.1	mg
15	フマル酸ステアリルナトリウム	1	mg

上記成分を混合した後、油圧式プレス機（理研製）を用いて50kgfの圧力で圧縮し、直径7mm、重量120mgの錠剤を得た。

実施例 5

20	ベシル酸アムロジピン	5	mg
	D-マンニトール	103	mg
	トウモロコシデンプン	11	mg
	ステアリン酸マグネシウム	1	mg

上記成分を混合した後、油圧式プレス機（理研製）を用いて50kgfの圧力で圧縮し、直径7mm、重量120mgの錠剤を得た。

実施例 6

ベシル酸アムロジピン	5	m g
D-マンニトール	91	m g
トウモロコシデンプン	23	m g
ステアリン酸マグネシウム	1	m g

- 5 上記成分を混合した後、油圧式プレス機（理研製）を用いて50kgfの圧力で圧縮し、直径7mm、重量120mgの錠剤を得た。

実施例 7

	ベシル酸アムロジピン	5	m g
10	D-マンニトール	101.9	m g
	トウモロコシデンプン	11	m g
	アスパルテーム	1	m g
	香料	0.1	m g
	フマル酸ステアリルナトリウム	1	m g

- 15 上記成分を混合した後、油圧式プレス機（理研製）を用いて50kgfの圧力で圧縮し、直径7mm、重量120mgの錠剤を得た。

実施例 8

	ベシル酸アムロジピン	45	g
20	D-マンニトール	869.4	g
	トウモロコシデンプン	96.3	g
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	32.4	g
	アスパルテーム	9	g
	軽質無水ケイ酸	5.4	g
25	香料	0.9	g
	フマル酸ステアリルナトリウム	21.6	g

上記成分の内、トウモロコシデンプンの一部（6.3g）を取り、精製水に分散後、

加温して糊化することで1%でんぷん糊630gを得た。スプレーグラニュレーター（RABO-1、パウレック社製）にベシル酸アムロジピン、D-マンニトール、トウモロコシデンプンの残り（90g）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、アスパルテーム及び軽質無水ケイ酸を仕込み、混合した後、1%でんぷん糊を加えて造粒・乾燥した造粒物をV型混合機（S-5型、筒井理化学機器社製）に取り出し、香料及び fumaric acid ステアリン酸ナトリウムを加えて混合し、打錠用顆粒とした。打錠用顆粒をロータリー式打錠機（HT-P15A、畑鉄工所製）を用いて400kgの圧力で圧縮し、直径7mm、重量120mgの錠剤約9000錠を得た。

10 比較例 1

クエン酸タンドスピロン	5	mg
D-マンニトール	114	mg
ステアリン酸マグネシウム	1	mg

上記成分を混合した後、油圧式プレス機（理研製）を用いて50kgfの圧力で圧縮し、直径7mm、重量120mgの錠剤を得た。

比較例 2

ベシル酸アムロジピン	5	mg
D-マンニトール	114	mg
ステアリン酸マグネシウム	1	mg

上記成分を混合した後、油圧式プレス機（理研製）を用いて50kgfの圧力で圧縮し、直径7mm、重量120mgの錠剤を得た。

試験例 1

25 実施例 1、2、5、6、8 及び比較例 1、2 により製造された錠剤について、機器崩壊度試験器（富山産業株式会社 型式NT-6H）及び機器錠剤破壊強度測定器（富山産業株式会社 TH-203CP）を用いて、崩壊時間及び硬度を測定した。

また、口腔内に投与し、唾液のみで口中で完全に崩壊した時間を測定し、口腔内崩壊時間とした。更にその際の服用感を三段階（○：良好、△普通、×不良）で判定した。

その結果は表 1 に示すように、実施例 1、2、5、6、及び 8 の錠剤はいずれも良好な硬度及び崩壊時間を示し、また服用感も良好なものであった。一方、比較例 1 の錠剤
5 では硬度は比較的良好的なものの、崩壊時間は著しく長くその上服用感も不良であった。

また、比較例 2 の錠剤も、硬度は若干低く、崩壊時間も長く、その上服用感も不良であった。

表 1. 試験例 1 の結果

	実施例 1	実施例 2	実施例 5	実施例 6	実施例 8	比較例 1	比較例 2
硬度 (k g)	4	3	4	5	3	3	2
崩壊時間 (秒)	19	27	15	35	30	411	80
口腔内崩壊時間 (秒)	20	21	17	33	14	>240	100
服用感	○	○	○	○	○	×	×

10

発明の効果

本発明により、特殊な製剤技術を要せず流通過程等で損傷しない十分な硬度を有し、かつ口腔内で速やかに崩壊する錠剤が得られるようになった。その結果、嚥下能力の低い高齢者や小児においても服用しやすく、また水の無い状態での服用も可能となった。

請求の範囲

1. デンプン、水溶性賦形剤及び薬効成分を含有し、かつ実質的にデンプン以外の結合剤を含有しないことを特徴とする錠剤。
2. デンプンがトウモロコシデンプン、バレイショデンプン、コムギデンプン及びコメ
5 デンプンから選ばれる 1 種以上である請求項 1 記載の錠剤。
3. 水溶性賦形剤がマンニトール及び乳糖から選ばれる 1 種以上である請求項 1 ～ 2 のいずれかに記載の錠剤。
4. 水溶性賦形剤がマンニトールである請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の錠剤。
5. デンプン及び水溶性賦形剤の合計量の製剤中含量が 50 % 以上である請求項 1 ～ 4
10 のいずれかに記載の錠剤。
6. 薬効成分の製剤中含量が 50 % 以下である請求項 1 ～ 5 のいずれかに記載の錠剤。
7. デンプン及び水溶性賦形剤の合計量に対するデンプンの配合量が 5 % 以上である請求項 1 ～ 6 のいずれかに記載の錠剤。
8. デンプン及び水溶性賦形剤の合計量に対するデンプンの配合量が 5 ～ 50 % である
15 請求項 1 ～ 7 のいずれかに記載の錠剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/00806

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K47/36, 47/10, 47/26, 9/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K9/20-9/46, 47/06-47/42

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO, 99/18936, A (SSP CO., LTD.), 22 April, 1999 (22.04.99) & JP, 11-116464, A	1-8
X	JP, 10-298062, A (Pfizer Pharmaceuticals Inc.),	1,3-6
Y	10 November, 1998 (10.11.98) (Family: none)	2,7,8
X	JP, 4-91029, A (ZERIA PHARMACEUTICAL CO., LTD.),	1,3,6-8
Y	24 March, 1992 (24.03.92) (Family: none)	2,4,5
X	EP, 553777, A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD),	1,2,5-8
Y	04 August, 1993 (04.08.93) & JP, 5-271054, A & US, 5501861, A	3,4
X	JP, 9-95447, A (Takeda Chemical Industries, Ltd.),	1,2,5-8
Y	08 April, 1997 (08.04.97) (Family: none)	3,4
Y	JP, 8-143473, A (TANABE SEIYAKU CO., LTD.),	1-8
	04 June, 1996 (04.06.96) (Family: none)	
Y	JP, 8-208523, A (Gunei Kagaku Kogyo K.K.),	1-8
	13 August, 1996 (13.08.96) (Family: none)	

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
25 April, 2000 (25.04.00)

Date of mailing of the international search report
16 May, 2000 (16.05.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K47/36, 47/10, 47/26, 9/20

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K9/20-9/46, 47/06-47/42

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P X	WO 99/18936 A (エスエス製薬株式会社) 22 4月 1999 (22.04.99) & JP 11-116464 A	1-8
X Y	JP 10-298062 A (ファイザー製薬株式会社) 10 11月 1998 (10.11.98) ファミリーなし	1, 3-6 2, 7, 8
X Y	JP 4-91029 A (ゼリア新薬工業株式会社) 24 3月 1992 (24.03.92) ファミリーなし	1, 3, 6-8 2, 4, 5

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

25.04.00

国際調査報告の発送日

16.05.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

大宅 郁治

4C

8829

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	EP 553777 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD) 4 August 1993 (04.08.93) & JP 5-271054 A & US 5501861 A	1, 2, 5-8 3, 4
X Y	JP 9-95447 A (武田薬品工業株式会社) 8 4月 1997 (08.04.97) ファミリーなし	1, 2, 5-8 3, 4
Y	JP 8-143473 A (田辺製薬株式会社) 4 6月 1996 (04.06.96) ファミリーなし	1-8
Y	JP 8-208523 A (群栄化学工業株式会社) 13 8月 1996 (13.08.96) ファミリーなし	1-8